

Завадовский К. В., Мишкина А. И., Лебедев Д. И.,
Гуля М. О., Варламова Ю. В., Лишманов Ю. Б., Попов С. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Россия

Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ в оценке прогноза хронической сердечной недостаточности и эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии

Одним из методов лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), которая позволяет снизить смертность в когорте пациентов данного профиля. Сцинтиграфическое исследование симпатической иннервации миокарда позволяет оценить прогноз заболевания и эффективность интервенционного лечения больных ХСН. В основе метода лежит использование радиофармпрепарата ^{123}I -метайодбензилгуанидина (^{123}I -МИБГ), который является структурным аналогом норадреналина и способен избирательно накапливаться в симпатических нервных окончаниях. Данный обзор включает в себя краткое описание метаболизма норадреналина и фармакокинетики ^{123}I -МИБГ в симпатическом нервном окончании, краткое описание методики проведения исследования, а также клиническую значимость данного метода у пациентов с ХСН. Особое внимание уделено возможностям применения данного метода у пациентов с тяжелой ХСН до и после проведения СРТ.

Ключевые слова ^{123}I -МИБГ; сердечная недостаточность; кардиоресинхронизирующая терапия; СРТ

Для цитирования Zavodovsky K. V., Mishkina A. I., Lebedev D.I., Gulya M. O., Varlamova Yu. V., Lishmanov Yu. B. et al. ^{123}I -MIBG scintigraphy in the assessment of heart failure prognosis and effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Kardiologiya*. 2020;60(2):122–130. [Russian: Завадовский К. В., Мишкина А. И., Лебедев Д. И., Гуля М. О., Варламова Ю. В., Лишманов Ю. Б. и др. Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ в оценке прогноза хронической сердечной недостаточности и эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2020;60(2):122–130]

Автор для переписки Мишкина Анна Ивановна. E-mail: anna123.2013@gmail.com

Введение

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из ведущих в современной кардиологии. В этой группе пациентов смертность и частота госпитализаций остаются высокими [1–4]. Рост популяции больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) обусловлен увеличением продолжительности жизни населения, что, в свою очередь, связано с успехами современной терапии и реабилитации [5].

Одним из эффективных способов лечения ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). Согласно рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов данный метод показан пациентам с ХСН II–IV функционального класса (ФК), на оптимальной медикаментозной терапии, со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($\leq 35\%$), при наличии блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и шириной комплекса QRS ≥ 130 мс. Кроме того, СРТ может быть показана пациентам с морфологией QRS, отличной от БЛНПГ, продолжительностью ≥ 150 мс [6]. В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что СРТ, проводимая на фоне медикаментозной терапии, увеличивает выживаемость больных с высоким ФК ХСН, повышает качество жизни и улучшает систолическую функцию сердца [7, 8].

Известно, что снижение сократимости сердечной мышцы при ХСН ассоциировано с повышением активности симпатической нервной системы, что приводит к еще большему ухудшению насосной функции сердца [9]. В целом ряде работ [10] показано, что состояние симпатической иннервации сердца во многом детерминирует динамику состояния больных ХСН, что определяет актуальность и значимость изучения данного компонента патогенеза ХСН.

Методы радионуклидной визуализации симпатических элементов сердца успешно используют для оценки прогноза [11], эффективности лечения, риска возникновения желудочковых аритмий [12] и внезапной сердечной смерти [13]. Одним из наиболее востребованных диагностических препаратов для оценки симпатической иннервации сердца считается метайодбензилгуанидин, меченный йодом-123 (^{123}I -МИБГ) [14, 15], который способен избирательно аккумулироваться непосредственно в симпатических нервных терминалях [16–18].

В настоящем обзоре представлено патофизиологическое обоснование использования сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ у больных ХСН, а также некоторые детали выполнения и клинической интерпретации результатов этого исследования в процессе определения показаний для СРТ.

При подготовке обзора были использованы базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Elibrary; поиск проводился без ограничений по дате публикации по следующим

ключевым словам: metaiodobenzylguanidine, ^{123}I -MIBG; heart failure, resynchronization therapy, CRT; ^{123}I -МИБГ, сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ, кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ).

В литературе встречается использование различных показателей для определения ответа на СРТ. Из них выделяют клинические, эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели и их комбинации. Среди клинических критериев ответа на СРТ наиболее часто используемые: снижение ФК по NYHA ≥ 1 , улучшение результатов теста 6-минутной ходьбы $\geq 25\%$ или на 10%, снижение количества баллов в шкале оценки качества жизни $\geq 15\%$. Наиболее часто используемые ЭхоКГ показатели: снижение конечно-систолического объема левого желудочка $\geq 15\%$, увеличение ударного объема $\geq 15\%$, увеличение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ или $\geq 15\%$ [19]. Кроме того, в исследовании PROSPECT [20] была выделена категория «суперреспондеров» – пациентов, которые ответили приростом ФВ ЛЖ более чем на 15%, а также отрицательных респондеров – пациентов, у которых на фоне СРТ показатели ФВ ЛЖ значительно снизились.

Отсутствие общепринятых критериев ответа на СРТ и низкая согласованность между ними затрудняют возможность обобщения результатов исследований. Кроме того, было показано, что меньшая степень обратного ремоделирования на фоне СРТ не всегда говорит о меньшем положительном влиянии данного вида лечения на прогноз пациентов. Так, в исследовании CARE-HF [21] у пациентов с ишемической болезнью сердца, после СРТ отмечалась меньшая степень обратного ремоделирования, чем у пациентов без ишемической болезни сердца, но улучшение прогноза на фоне СРТ было одинаковым.

За последние годы было проведено большое число исследований, направленных на поиск дополнительных критериев отбора пациентов на СРТ. Роль ЭхоКГ параметров механической диссинхронии в предсказании положительного ответа на СРТ была опровергнута результатами ряда исследований [22, 23]. Однако другие авторы продемонстрировали положительную взаимосвязь диссинхронии ЛЖ с позитивным клиническим эффектом СРТ [24]. Особое внимание было уделено методам лучевой диагностики для определения групп пациентов, у которых СРТ будет эффективна [25–27]. В ряде работ была показана возможность методов сердечно-сосудистой визуализации выделять пациентов с наибольшей вероятностью обратного ремоделирования ЛЖ через 6 месяцев после СРТ [28–30]. В то же время необходимо отметить, что у некоторых пациентов обратное ремоделирование происходит в более поздние сроки [31, 32].

Фармакокинетика ^{123}I -МИБГ

Для правильной интерпретации скинтиграфической семиотики нарушений симпатической активности (СА)

сердца, важным является понимание метаболизма норадреналина (НА) и принцип работы адренергического нервного окончания [33, 34].

Основой интранейронального синтеза НА является аминокислота L-тирозин, которая при помощи тирозингидроксилазы преобразуется в диоксифенилаланин (ДОФА). Далее ДОФА конвертируется в дофамин посредством декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Дофамин может либо метаболизироваться моноаминоксидазой (МАО) или транспортироваться в везикулы посредством моноаминтранспортного белка, где он (дофамин) превращается в НА за счет работы дофамин- β -гидроксилазы.

Норадреналин является основным нейротрансмиттером, который посредством экзоцитоза высвобождается из пресинаптического нервного окончания в синаптическую щель, где стимулирует β_1 -адренорецепторы на постсинаптической мембране, а также расположенные на пресинаптической мембране $\alpha_2\text{a}$ - и $\alpha_2\text{c}$ -адренорецепторы, что ингибируют его высвобождение. Активация β_1 -адренорецепторов приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата, который активирует протеинкиназу-A и поступление кальция в кардиомиоцит.

Клиренс НА из синаптической щели происходит за счет обратного нейронального захвата в пресинаптическое нервное окончание, что осуществляется посредством транспортного белка норадреналина-1 (первый путь накопления НА в тканях). Внутри нервного окончания НА транспортируется обратно в везикулы посредством работы моноаминтранспортного белка или метаболизируется (МАО).

Альтернативным путем клиренса НА из синаптической щели является его пассивный транспорт в клетки через постсинаптическую мембрану (второй путь накопления НА в тканях), где он метаболизируется катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ).

Группой ученых под руководством Wieland D. [35] из медицинского центра Университета Мичигана (США) в начале 80-х годов прошлого столетия был разработан радиофармпрепарат (РФП) ^{123}I -МИБГ. Его синтез был осуществлен на основе гуанетидина – симпатолитика, угнетающего передачу возбуждения в адренергических нейронах. ^{123}I -МИБГ является структурным аналогом НА, и его аккумуляция в сердце происходит как за счет первого, так и второго путей накопления. Однако, в отличие от НА, ^{123}I -МИБГ не инактивируется МАО и КОМТ и не взаимодействует с β -адренорецепторами на постсинаптической мембране. В силу указанных причин ^{123}I -МИБГ способен накапливаться в пресинаптическом нервном окончании с последующим медленным выведением, не проявляя функции нейротрансмиттера.

Выполнение исследования и интерпретация результатов скintiграфии с ^{123}I -МИБГ

Методика выполнения скintiграфии с ^{123}I -МИБГ подробно представлена в рекомендациях Европейского общества ядерной медицины [36]. В связи с этим в данном разделе будет представлена только информация, необходимая для понимания нижеизложенных данных о клиническом использовании ^{123}I -МИБГ. Методика скintiграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ включает внутривенное введение РФП в дозе 111–370 МБк. Симпатическую активность сердца оценивают по протоколу раннего и отсроченного сканирования: через 15 минут и через 4 часа после введения РФП соответственно [36, 37].

Полуколичественными показателями, характеризующими накопление ^{123}I -МИБГ в сердце, являются:

- индекс сердце/средостение (Heart/Mediastinum; Н/М), который отражает общее накопление РФП в сердце (или общую симпатическую активность сердца). При этом ранний индекс Н/М отражает накопление ^{123}I -МИБГ в клетке путем активного и пассивного транспорта (за счет первого и второго путей накопления). Поздний индекс Н/М позволяет оценить специфическую нейрональную аккумуляцию ^{123}I -МИБГ (только за счет первого пути накопления);
- скорость вымывания (Washout Rate; WR) индикатора – разница между накоплением ^{123}I -МИБГ на раннем и на отсроченном сканах, которая определяется особенностями конкурентного накопления ^{123}I -МИБГ и НА в миокарде, позволяя судить о состоянии его симпатического тонуса [36].

Вычисление указанных индексов при планарном сканировании сердца у пациентов с ХСН имеет высокие показатели внутри- и межоператорской воспроизводимости [38].

Особенность этих двух индексов заключается в том, что они, являясь глобальными маркерами симпатического тонуса сердца, не отражают регионарной гетерогенности накопления ^{123}I -МИБГ. Регионарное нарушение аккумуляции ^{123}I -МИБГ в сердце оценивают на полярных картах с использованием индекса SMS (summed MIBG score) [39].

При использовании данного подхода необходимо помнить, что сегмент с «наилучшей» иннервацией, принимаемый за 100%, может не быть истинно нормальным в связи с общим снижением СА сердца (по аналогии с феноменом сбалансированной ишемии при использовании перфузионной скintiграфии миокарда) [40, 41].

Определенные методические сложности в оценке индекса Н/М связаны с использованием различных коллиматоров, что определяет межцентровую вариабельность данного индекса. Необходимо отметить, что значения индекса Н/М, полученные на низкоэнергетических колли-

маторах, ниже таковых при использовании коллиматоров для средних энергий [36]. Использование последних позволяет устранить эффект комптоновского рассеивания, что положительно сказывается на качестве изображения.

Роль скintiграфии сердца с ^{123}I -МИБГ при ХСН

Повышение тонуса симпатической системы у пациентов с ХСН способствует прогрессированию заболевания, развитию жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [42].

Было установлено, что у пациентов с тяжелой ХСН даже в условиях функционального покоя уровень высвобождения НА более чем в 50 раз выше [43] по сравнению с таковым у здоровых лиц на фоне максимальной физической нагрузки [33, 44]. При этом происходит снижение его обратного нейронального захвата (за счет нарушения работы транспортного белка НА-1 [45]). Эти процессы приводят к снижению чувствительности β -адренорецепторов на постсинаптической мембране, нарушению транспорта НА в нервном окончании, усугублению нарушения сократительной функции сердца. Таким образом, повышение СА изначально носит компенсаторный характер, но по мере прогрессирования СН приводит к нейрогормональным и структурным изменениям миокарда.

Проведенные многоцентровые исследования [11, 46] доказали прогностическую значимость скintiграфии с ^{123}I -МИБГ у больных ХСН.

В мета-анализе, опубликованном Verberne Н. и соавторами [46], были приведены результаты 18 исследований, включающих 1755 пациентов с ХСН. Было показано, что больные с низким индексом Н/М и высокой скоростью вымывания ^{123}I -МИБГ из миокарда имеют впоследствии достоверно худший прогноз по сравнению с пациентами, у которых показатели СА сердца были в пределах нормы. Иными словами, величину и динамику аккумуляции ^{123}I -МИБГ в сердце больных ХСН следует считать информативными прогностическими критериями течения ХСН: отсроченный индекс Н/М менее 1,98 был значимо ассоциирован с высоким риском развития неблагоприятных сердечных событий (НСС), а его значение менее 1,82 – с риском сердечной смерти.

Многоцентровое исследование ADMIRE-HF [11] оценивало возможности визуализации симпатической системы сердца для оценки рисков развития неблагоприятного прогноза у больных ХСН. Исследование включило 961 пациента с ХСН II/III ФК (NYHA) и ФВ ЛЖ <35%. Всем пациентам проводили скintiграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ и в дальнейшем, в течение двух лет отслеживали развитие НСС: внезапная сердечная смерть, прогрессирование ХСН, появление жизнеугрожающих аритмий. Было установлено, что возникновение НСС достоверно чаще наблюдалось при значении индекса Н/М $\leq 1,6$. При этом

прогностическая значимость данного показателя не зависела от других маркеров тяжести ХСН (ФВ ЛЖ, уровень мозгового натрийуретического пептида, демографические параметры и др.). Кроме того, была выявлена статистически значимая взаимосвязь между временем наступления неблагоприятных событий и величиной индекса Н/М.

Особенностью указанных исследований является то, что в них были включены пациенты как с незначительными (NYHA ФК I/II), так и выраженными (NYHA ФК III) проявлениями ХСН. Кроме того, авторы данных публикаций не проводили оценку состояния СА сердца в зависимости от этиологии ХСН.

Известно, что этиология ХСН детерминирует выраженность нарушения перфузии, сократимости и СА сердца при ХСН [47, 48]. Вопросам прогностической оценки результатов сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ при ХСН в зависимости от ишемического или неишемического генеза патологии посвящено небольшое число исследований с неоднозначными результатами. Так, Wakabayashi T. и соавторы [49] показали, что отсроченный индекс Н/М обладает статистически значимым прогностическим значением в отношении сердечной смертности у пациентов с ХСН независимо от этиологии заболевания. Пороговое значение индекса Н/М, по их данным, составило 1,82. Все это указывает на то, что нарушение СА имеет сходное прогностическое значение независимо от этиологии ХСН.

Влияние этиологии ХСН (ишемической и неишемической) на частоту развития негативных исходов также было рассмотрено в мета-анализе [50], посвященном поиску прогностических критериев возникновения НСС. В указанное исследование было включено 636 пациентов с ХСН из 6 одно- и многоцентровых исследований, выполненных в Европе и США. Была показана прогностическая значимость отсроченного Н/М в определении возникновения всех НСС, кроме аритмий. Авторы не выявили значимого влияния этиологии ХСН на прогноз.

Многие авторы отмечают тот факт, что индексы Н/М и WR, являясь глобальными, не отражают региональных особенностей СА сердца. Так, в работе Clements I. с соавт., у 938 пациентов с ХСН, включенных в исследование ADMIRE-HF, были исследованы различия глобальных и регионарных нарушений иннервации и перфузии миокарда в зависимости от ишемической ($n=619$) и неишемической ($n=319$) природы ХСН [51]. Авторами было отмечено, что регионарное снижение иннервации более 50% миокарда ассоциировано с высоким риском сердечной смерти в обеих группах пациентов. У пациентов с ишемическим генезом ХСН наибольшую прогностическую значимость имел размер дефекта перфузии, в то время как при неишемической природе ХСН наибольшую ассоциацию с частотой сердечной смерти показало несоответ-

ствие между протяженностью дефекта накопления перфузионного агента и ^{123}I -МИБГ.

Информативность индекса регионарной скорости вымывания для прогнозирования внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН изучали Yamamoto H. и соавт. [52]. Ими было показано, что пациенты, которых постигла внезапная сердечная смерть, отличались более низкими исходными значениями отсроченного индекса Н/М в сочетании с повышенными глобальным и регионарным индексами WR по сравнению с теми лицами, у которых данного осложнения зафиксировано не было. При этом авторы обращают внимание на то, что наиболее выраженным неблагоприятным прогностическим значением обладало сочетание повышенной глобальной и регионарной скоростей вымывания ^{123}I -МИБГ. Риски развития внезапной сердечной смерти у таких пациентов были в шесть раз выше, чем у пациентов с нарушением только регионарной скорости вымывания и в три раза выше, чем у пациентов с изолированным нарушением глобальной скорости вымывания.

В ряде работ показано, что сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ может быть использована для определения эффективности фармакотерапии ХСН. Известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -блокаторы и диуретики (в частности, спиронолактон) оказывают положительное влияние на состояние симпатического тонуса миокарда у пациентов с ХСН, что проявляется увеличением индекса Н/М и снижением скорости вымывания ^{123}I -МИБГ [53, 54]. Однако при использовании β -блокаторов было отмечено более выраженное улучшение СА по сравнению с иАПФ. Эти данные подтвердили мнение о том, что одним из механизмов, лежащих в основе положительного влияния β -блокаторов и иАПФ, является регуляция симпатической системы сердца [55].

Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ в оценке результатов СРТ у пациентов с ХСН

Данные последних исследований, где демонстрируются возможности сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в оценке результатов СРТ у пациентов с ХСН, приведены в таблице 1. В таблице 1 приведена характеристика 7 работ, в 6 из них определяли значимость сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в прогнозировании ответа на СРТ (работа Cruz A. [63] в таблице не представлена, т.к. является субанализом исследования BETTER-HF). В ранних публикациях респондерами считали пациентов, у которых отмечалось улучшение клинических параметров (ФК ХСН по NYHA), тогда как в более поздних исследованиях в качестве критерия ответа использовали обратное ремоделирование, оцененное по изменению конечно-систолического объема ЛЖ (по данным ЭхоКГ). Только в двух из представленных работ [57, 58] не отмечались различия исходных сцинтиграфических показателей в группах респондеров и нерес-

Таблица 1. Характеристика исследований симпатической иннервации с ^{123}I -МИБГ у пациентов с ХСН и СРТ

Авторы	Год публикации	Число пациентов	Время наблюдения	Критерий ответа на СРТ	Прогнозирование ответа на СРТ	Респондеры (%)
Nishioka S. с соавт. [56]	2007	30	3 мес.	↑ФК (NYHA)	Н/М $\geq 1,36$ – (чувствительность 75%, специфичность 71%*)	21 (70)
Burri H. с соавт. [57]	2008	16	6 мес.	↑ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ и ↑ФК (NYHA)	Исходные сцинтиграфические показатели у респондеров и нереспондеров не отличались	8 (50)
Shinohara T. с соавт. [58]	2011	27	6 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Исходные сцинтиграфические показатели у респондеров и нереспондеров не отличались	19 (70)
Cha Y. с соавт. [59]	2011	45	3 мес. и 5 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Анализ не проводился	22 (49)
Tanaka H. с соавт. [60]	2011	50	7 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Н/М $\geq 1,6$ и наличие диссинхронии*	33 (66)
Curcio A. с соавт. [61]	2016	26	6 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Н/М (пограничное значение не представлено) AUC=0,824, p=0,014	16 (61)
BETTER-HF [62]	2018	121	6 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Н/М (пограничное значение не представлено)	65 (53,7)

* – в других работах, представленных в данной таблице, показатели чувствительности и специфичности оценены не были; * – временная задержка ≥ 130 мс между сокращением передне-перегородочной и задней стенок ЛЖ по данным тканевой доплер-эхокардиографии. ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; КСО – конечно-систолический объем; GLS – global longitudinal strain (глобальная продольная деформация); Н/М – отсроченный индекс отношения сердце/средостение.

пондеров. Отсроченный индекс Н/М оказался предиктором положительного ответа на СРТ в четырех работах [56, 60–62]. При этом только в двух работах указаны пороговые значения данного параметра, и они различны между собой – Н/М $\geq 1,6$ [60] для обратного ремоделирования на фоне СРТ и Н/М $\geq 1,36$ [62] для улучшения клинических параметров. Однако меньший клинический ответ на СРТ и меньшее обратное ремоделирование после СРТ не всегда говорят о меньшем положительном влиянии данного вида лечения на прогноз пациентов [21]. В одной из работ [56] приведены значения чувствительности (75%) и специфичности (71%) для определения улучшения ФК СН (по NYHA) на фоне СРТ. Полученные показатели чувствительности и специфичности оказались невысокими и не позволили с большой точностью определить пациентов, которые будут иметь ответ на СРТ.

Известно, что СРТ способствует повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению клинического состояния пациентов с тяжелой ХСН, что сопровождается снижением симпатического тонуса сердца [64]. Nishioka S. и соавт. [56] обследовали 30 пациентов с ХСН III и IV ФК (NYHA) до СРТ и через 3 месяца после интервенционного лечения. Критерием эффективности СРТ считали улучшение ФК ХСН до I или II по NYHA. В результате у 21 пациента был отмечен положительный ответ на СРТ, у 9 пациентов эффекта от проведенного лечения обнаружено не было. В группе респондеров на СРТ после лечения был отмечен подъем отсроченного индекса Н/М с $1,5 \pm 0,23$ до $1,64 \pm 0,21$ ($p=0,003$). Изменения индексов Н/М и WR были статистически значимо ассо-

циированы с повышением ФВ ЛЖ, снижением ширины комплекса QRS и уменьшением конечно-диастолического диаметра ЛЖ после СРТ. При этом по данным многофакторного регрессионного анализа индекс Н/М оказался единственным независимым предиктором успешности интервенционного лечения (значение $\geq 1,36$; чувствительность 75%; специфичность 71%). Следует отметить, что несмотря на достаточно невысокие индексы чувствительности и специфичности, данное исследование было одним из немногих, где эти показатели были представлены.

В исследовании Burri H. и соавторов [57] также была изучена динамика показателей накопления ^{123}I -МИБГ в сердце после выполнения СРТ. Респондерами (увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более по данным радионуклидной вентрикулографии и улучшение ФК СН на 1 и более) оказались 8 из 13 пациентов с выраженной (III–IV ФК по NYHA) лекарственно-резистентной ХСН. После проведенной СРТ было выявлено статистически значимое снижение показателя скорости вымывания ^{123}I -МИБГ в группе респондеров. При этом индекс Н/М статистически значимого изменения в обеих группах не претерпевал. Кроме того, в данной работе ни один из показателей сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ не показал прогностической значимости.

Противоположные результаты были получены Shinohara T. с соавт. [58], которые исследовали состояние СА сердца и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (всСРБ) у 27 пациентов с неишемическим генезом кардиомиопатии до и после СРТ. Критерием эффективности считали снижение конечно-систо-

лического объема (КСО) ЛЖ на 15% и более. Пациенты-респондеры характеризовались статистически значимым увеличением отсроченного индекса Н/М (с 1,83 до 1,98; $p=0,047$) в сочетании со снижением уровня вЧСРБ. При этом скорость вымывания ^{123}I -МИБГ в обеих группах статистически значимо не изменялась. Кроме того, была установлена негативная ассоциация между уровнем вЧСРБ и улучшением симпатической иннервации сердца.

Cha Y. с соавторами [38] сравнивали показатели СА сердца (по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ), ФК СН, результаты теста 6-минутной ходьбы, а также показатели ЭхоКГ до, через 3 и 6 месяцев после проведения СРТ (респондеры были определены по снижению КСО ЛЖ на 15% и более). В группе респондеров наблюдалось увеличение индекса Н/М (с $1,8\pm 0,7$ до $2,1\pm 0,7$; $p=0,04$) и снижение WR (с $54\pm 22\%$ до $34\pm 24\%$; $p=0,01$). Установлена средней силы статистически значимая связь между снижением ФК ХСН и дооперационными значениями отсроченного индекса Н/М ($r=0,65$; $p=0,03$). В то же время уменьшение КСО ЛЖ умеренно коррелировало как с отсроченным Н/М ($r=-0,657$; $p=0,02$), так и со скоростью вымывания ^{123}I -МИБГ ($r=0,65$; $p=0,03$).

В другом исследовании авторы [59] ретроспективно проанализировали результаты сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у респондеров и нереспондеров СРТ. В группе респондеров было выявлено увеличение отсроченного индекса Н/М (с 2,04 до 2,30; $p=0,04$) и снижение скорости вымывания РФП (с 39% до 21%; $p=0,004$), тогда как в группе нереспондеров указанные сцинтиграфические параметры статистически значимо не изменялись. Кроме того, в данной работе была показана взаимосвязь изменений симпатической иннервации сердца и динамики объемов ЛЖ (отсроченный индекс Н/М снижался при уменьшении КСО ЛЖ). Авторы сделали вывод, что низкие значения индекса Н/М и высокая скорость вымывания ^{123}I -МИБГ позволяют прогнозировать отсутствие эффекта от СРТ.

Возможность сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ в прогнозировании ответа на СРТ изучали Surgio A. и соавт. [61]. Через 6 месяцев после интервенционного вмешательства у респондеров происходило снижение КСО ЛЖ на 14%, увеличение ФВ ЛЖ на 25% и уменьшение ширины комплекса QRS на 20%, при этом уровень НА статистически значимо не изменялся. У респондеров произошло более выраженное повышение отсроченного Н/М по сравнению с нереспондерами (до $1,52\pm 0,23$ и $1,39\pm 0,20$; $p=0,029$). По данным многофакторного анализа, только отсроченный индекс Н/М и ширина комплекса QRS, независимо от ФВ ЛЖ и этиологии ХСН, явились предикторами эффективности СРТ. При этом единственным значимым предиктором повторных госпитализаций (по причине прогрессирования ХСН

и эпизодов фибрилляции предсердий) оказался отсроченный индекс Н/М.

Связь между механической диссинхронией и состоянием СА сердца была показана в работе Tanaka H. и соавт. [60] при обследовании 50 пациентов с ХСН до и после СРТ. По данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ авторы рассчитывали ранний и отсроченный индексы Н/М. Диссинхронию оценивали с помощью метода тканевой доплер-ЭхоКГ до и через 7 месяцев после СРТ. Критерием положительного ответа на СРТ являлось уменьшение КСО на 15%. Было показано, что индекс Н/М $>1,6$ и наличие диссинхронии, выявленное при ЭхоКГ, прочно ассоциируется с положительным ответом на СРТ.

В работе Yonezawa M. с соавт. [65] была изучена взаимосвязь дискинеза и диссинхронии ЛЖ (по данным магнитно-резонансной томографии) с нарушением симпатической активности сердца (по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ) у пациентов с ХСН неишемической этиологии. Как показали результаты исследования, наличие признаков дискинеза ЛЖ на МРТ, отсроченный индекс Н/М были статистически значимо ниже, чем у пациентов без нарушений локальной сократимости. Наличие у пациентов с ХСН диссинхронии не показало статистически значимого влияния на значение показателя Н/М. Для пациентов с индексом Н/М $<2,0$ более характерным явился выраженный дискинез ЛЖ. Авторы пришли к выводу о том, что наличие локальных дискинезов и диссинхронии детерминирует положительный эффект СРТ.

Moreira R. и соавторы [62] опубликовали результаты исследования Benefit of Exercise Training Therapy and Cardiac Resynchronization in HF Patients (BETTER-HF), в которое вошли пациенты с ХСН ($n=121$, ФВ ЛЖ $<24\%$, ФК СН III–IV) до и после проведения СРТ. Сравнивались изменение параметров сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ и ЭхоКГ показателей перед СРТ и через 6 месяцев после лечения. ЭхоКГ критерием ответа на интервенционное лечение считали снижение КСО ЛЖ на 15% и более. Статистически значимое увеличение отсроченного индекса Н/М после СРТ по сравнению с изначальным уровнем отмечалось только в группе респондеров. Отсроченный индекс Н/М оказался единственным независимым критерием прогноза эффективности СРТ (коэффициент регрессии 2,906, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,293–3,903, $p=0,029$) и частоты развития НСС (относительный риск 0,066, 95% ДИ: 0,005–0,880, $p=0,040$). Была выявлена корреляция данного показателя с динамикой снижения уровня С-реактивного белка и увеличением пика потребления кислорода. Таким образом, было выявлено, что у респондеров СРТ наряду с обратным ремоделированием сердца происходит нормализация функционального состояния автономной симпатической системы сердца.

Cruz M. с соавт. [63] опубликовали субанализ исследования ВЕТТЕР-НФ, в котором показали взаимосвязь сократительной способности и иннервации сердца у пациентов с прогрессирующей СН ишемического и неишемического генеза. Пациентам, включенным в данное исследование, перед проведением СРТ и через 6 месяцев, в дополнение к скintiграфии с ^{123}I -МИБГ, эхокардиографически оценивали глобальную продольную деформацию (global longitudinal strain, GLS). Респондерами считали пациентов, у которых наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ на 10% и более. Значения GLS, полученные перед СРТ, коррелировали с низким отсроченным индексом Н/М. Значение $\text{GLS} \geq -9$ позволяло с высокой точностью идентифицировать нарушение симпатической иннервации миокарда.

Заключение

Проведенный анализ показал, что скintiграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ играет важную роль в прогнозе течения ХСН. Имеются публикации, демонстрирующие, что показатели СА сердца, определенные по данным исследования с ^{123}I -МИБГ, изменяются после СРТ более

выраженно у респондеров, чем у нереспондеров, а также обладают прогностической значимостью в аспекте улучшения клинического статуса и показателей глобальной сократимости ЛЖ у больных ХСН. Однако большинство изученных работ выполнены с привлечением относительно малых групп пациентов и, кроме того, до сих пор не определены унифицированные значения скintiграфических индексов, позволяющих определить эффективность СРТ. Вместе с тем исследования на данную тему продолжают, и, вероятно, их результаты в сочетании с уже полученными данными позволят данному диагностическому методу более широко использоваться в клинической практике.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-315-00106

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 26.11.18

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(6):628–34. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs055
- Frolova E.B., Yaushev M.F. Current understanding of chronic heart failure. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(2): 87–93. [Russian: Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. Вестник современной клинической медицины. 2013;6(2):87–93]
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCHА-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCHА-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Краием Н., Бадин Ю. В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
- Mareev Yu.V., Gerasimova V.V., Goriunova T.V., Petrukhnina A.A., Danielian M.O., Kapanadze L.G. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(5):255–66. [Russian: Мареев Ю. В., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13(5):255–66]
- López-Sendón J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011;33(4):363–9. Av. at: <https://www.medicographia.com/2012/02/the-heart-failure-epidemic/>. 2012.
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. *Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Anand IS, Carson P, Galle E, Song R, Boehmer J, Ghali JK et al. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces the Risk of Hospitalizations in Patients with Advanced Heart Failure: Results From the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation*. 2009;119(7):969–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793273
- Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540
- Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G. Adrenergic Nervous System in Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 1997;80(11):7L–14L. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00844-8
- Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(19):1747–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.015
- Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(20):2212–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.014
- Marshall A, Cheetham A, George RS, Mason M, Kelion AD. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmia in heart failure patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Heart*. 2012;98(18):1359–65. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302321

13. Shvaley V.N., Rogozha F.N., Tarsky N.A., Sergienko V.B., Ansheles A.A., Reutov V.P. et al. Sudden cardiac death and morphofunctional diagnostics previous age neurotrophic changes of organisms. *Pacific Medical Journal*. 2017;1(67):42–51. [Russian: Швалева В.Н., Рогоза А.Н., Тарский Н.А., Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Реутов В.П. и др. Внезапная сердечная смерть и морфофункциональная диагностика предшествующих возрастных нейродистрофических изменений организма. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;1(67):42–51]
14. Nakajima K, Nakata T. Cardiac 123I-MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(Suppl 4):11S–19S. DOI: 10.2967/jnumed.114.142794
15. Merlet P, Pouillart F, Dubois-Randé JL, Delahaye N, Fumey R, Castaigne A et al. Sympathetic nerve alterations assessed with 123I-MIBG in the failing human heart. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 1999;40(2):224–31. PMID: 10025827
16. Chen X, Werner RA, Javadi MS, Maya Y, Decker M, Lapa C et al. Radionuclide Imaging of Neurohormonal System of the Heart. *Theranostics*. 2015;5(6):545–58. DOI: 10.7150/thno.10900
17. Patel A. MIBG imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2002;9(1):75–94. DOI: 10.1067/mnc.2002.121471
18. Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Efimova I.Yu., Krivonogov N.G., Vesnina Zh.V., Sazonova S.I. et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(2):21–9. [Russian: Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю., Кривоногов Н.Г., Веснина Ж.В., Сазонова С.И. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2015;30(2):21–9]
19. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD et al. Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778
20. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *European Heart Journal*. 2009;30(20):2470–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp368
21. Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, Lonnherholm S, Blomstrom P, Freemantle N et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *European Heart Journal*. 2008;30(7):782–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn577
22. Vallsbærtalt V. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace*. 2004;6(5):438–43. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.04.004
23. Miyazaki C, Redfield MM, Powell BD, Lin GM, Herges RM, Hodge DO et al. Dyssynchrony Indices To Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy: A Comprehensive Prospective Single-Center Study. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):565–73. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.848085
24. Fulati Z, Liu Y, Sun N, Kang Y, Su Y, Chen H et al. Speckle tracking echocardiography analyses of myocardial contraction efficiency predict response for cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular Ultrasound*. 2018;16(1):30. DOI: 10.1186/s12947-018-0148-5
25. Bax JJ, Gorgans J. Echocardiography and Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(21):1933–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.061
26. Sassone B, Nucifora G, Mele D, Valzania C, Bisignani G, Boriani G. Role of cardiovascular imaging in cardiac resynchronization therapy: a literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2018;19(5):211–22. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000635
27. Lebedev D.I., Krivolapov S.N., Zavadovsky K.V., Sazonova S.I., Karпов R.S., Popov S.V. Right ventricle myocardium contractility as parameter of cardiac resynchronization efficacy. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):87–92. [Russian: Лебедев Д.И., Криволапов С.Н., Завадовский К.В., Сазонова С.И., Карпов Р.С., Попов С.В. Состояние сократительной функции миокарда правого желудочка, как предиктор эффективности проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(7):87–92]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-87-92
28. Gulya M.O., Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Lebedev D.I. Metabolism of fatty acids in left ventricle myocardium and the efficacy prognosis of cardio-resynchronizing therapy in dilated cardiomyopathy patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(9):61–7. [Russian: Гуля М.О., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Лебедев Д.И. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(9):61–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-61-67
29. Sartori C, Degiovanni A, Devecchi F, Devecchi P, Marino PN. Acute Modifications of Left Ventricular Torsional Mechanics Induced by Cardiac Resynchronization Therapy Affect Short-Term Reverse Remodeling. *Circulation Journal*. 2019;83(2):386–94. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0858
30. Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Minin S.M., Lebedev D.I. Capabilities of myocardial perfusion-metabolism scintigraphy for prediction of cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with dilated cardiomyopathy. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014;29(3):51–5. [Russian: Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Гуля М.О., Минин С.М., Лебедев Д.И. Возможности перфузионно-метаболической сцинтиграфии миокарда в прогнозе результатов кардиоресинхронизирующей терапии у больных дилатационной кардиомиопатией. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2014;29(3):51–5]
31. Viveiros Monteiro A, Martins Oliveira M, Silva Cunha P, Nogueira da Silva M, Feliciano J, Branco L et al. Time to left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy: Better late than never. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2016;35(3):161–7. DOI: 10.1016/j.repc.2015.11.008
32. Kuznetsov V.A., Soldatova A. M., Krinichkin D. V., Enina T. N. Cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an ‘early’ response? *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(3):172–7. [Russian: Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Енина Т.Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа? *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(3):172–7]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2341
33. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation*. 1996;93(9):1667–76. DOI: 10.1161/01.cir.93.9.1667
34. Bengel FM. Imaging Targets of the Sympathetic Nervous System of the Heart: Translational Considerations. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(8):1167–70. DOI: 10.2967/jnumed.110.084228
35. Raffel DM, Wieland DM. Development of mIBG as a Cardiac Innervation Imaging Agent. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(1):111–6. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.09.015
36. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schaffers M et al. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37(9):1802–12. DOI: 10.1007/s00259-010-1491-4
37. Ansheles A.A., Sergienko V.B. Standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine cardiac neurotropic scintigraphy and single-photon emission tomography. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016;97(3):173–80. [Russian: Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Вопросы стандартизации метода нейротропной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной томографии миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином. *Вестник рентгенологии*

- и радиологии. 2016;97(3):173–80]. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-3-173-180
38. Cha Y-M, Oh J, Miyazaki C, Hayes DL, Rea RF, Shen W-K et al. Cardiac Resynchronization Therapy Upregulates Cardiac Autonomic Control. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19(10):1045–52. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01190.x
39. Gimelli A, Liga R, Giorgetti A, Genovesi D, Marzullo P. Assessment of myocardial adrenergic innervation with a solid-state dedicated cardiac cadmium-zinc-telluride camera: first clinical experience. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(5):575–85. DOI: 10.1093/ehjci/jet258
40. Aarnoudse WH, Botman K-JB, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *International Journal of Cardiovascular Interventions*. 2003;5(2):67–71. DOI: 10.1080/14628840310003244
41. Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Andreev S.L., Lishmanov Yu.B. Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016;97(5):289–95. [Russian: Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016;97(5):289–95]. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295
42. Ramchandra R, Hood SG, Denton DA, Woods RL, McKinley MJ, McAllen RM et al. Basis for the preferential activation of cardiac sympathetic nerve activity in heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(3):924–8. DOI: 10.1073/pnas.0811929106
43. Morris MJ, Cox HS, Lambert GW, Kaye DM, Jennings GL, Meredith IT et al. Region-Specific Neuropeptide Y Overflows at Rest and During Sympathetic Activation in Humans. *Hypertension*. 1997;29(1):137–43. DOI: 10.1161/01.HYP.29.1.137
44. Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G, Friberg P. Increased Cardiac Adrenergic Drive Precedes Generalized Sympathetic Activation in Human Heart Failure. *Circulation*. 1997;95(1):169–75. DOI: 10.1161/01.CIR.95.1.169
45. Narula J. A conceptual paradox of MIBG uptake in heart failure: retention with incontinence! *Journal of Nuclear Cardiology*. 2003;10(6):700–4. DOI: 10.1016/j.nucard.2003.09.006
46. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BLF. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *European Heart Journal*. 2008;29(9):1147–59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn113
47. Regitz V, Leuchs B, Bossaller C, Sehested J, Rappolder M, Fleck E. Myocardial catecholamine concentrations in dilated cardiomyopathy and heart failure of different origins. *European Heart Journal*. 1991;12(suppl D):171–4. DOI: 10.1093/eurheartj/12.suppl_D.171
48. Zavadovsky KV, Gulya MO, Lishmanov YB, Lebedev DI. Perfusion and metabolic scintigraphy with 123I-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016;30(5):325–33. DOI: 10.1007/s12149-016-1064-0
49. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin MI et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(12):1757–67. PMID: 11752070
50. Verschure DO, Veltman CE, Manrique A, Somsen GA, Koutelou M, Katsikis A et al. For what endpoint does myocardial 123I-MIBG scintigraphy have the greatest prognostic value in patients with chronic heart failure? Results of a pooled individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(9):996–1003. DOI: 10.1093/ehjci/jeu044
51. Clements IP, Kelkar AA, Garcia EV, Butler J, Chen J, Folks R et al. Prognostic significance of 123I-MIBG SPECT myocardial imaging in heart failure: differences between patients with ischaemic and non-ischaemic heart failure. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(4):384–90. DOI: 10.1093/ehjci/jev295
52. Yamamoto H, Yamada T, Tamaki S, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y et al. Prediction of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure by regional washout rate in cardiac MIBG SPECT imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26(1):109–17. DOI: 10.1007/s12350-017-0913-0
53. Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, Schlüter M. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system dis-integrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(5):1252–8. DOI: 10.1016/0735-1097(88)92608-3
54. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, Moysé D, Duboc D, Dove P et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *Journal of Nuclear Medicine*. 1992;33(4):471–7. PMID: 1552326
55. Takeishi Y, Atsumi H, Fujiwara S, Takahashi K, Tomoike H. ACE inhibition reduces cardiac iodine-123-MIBG release in heart failure. *Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38(7):1085–9. PMID: 9225795
56. Nishioka S, Martinellifilho M, Brandao S, Giorgi M, Vieira M, Costa R et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14(6):852–9. DOI: 10.1016/j.nucclcard.2007.08.004
57. Burri H, Sunthorn H, Somsen A, Fleury E, Stettler C, Shah D et al. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(3):374–8. DOI: 10.1093/europace/eun017
58. Shinohara T, Takahashi N, Saito S, Okada N, Wakisaka O, Yufu K et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Cardiac Sympathetic Nervous Dysfunction and Serum C-reactive Protein Level. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(10):1225–30. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03156.x
59. Cha Y-M, Chareonthaitawee P, Dong Y-X, Kemp BJ, Oh JK, Miyazaki C et al. Cardiac Sympathetic Reserve and Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(3):339–44. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959858
60. Tanaka H, Tatsumi K, Fujiwara S, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K et al. Effect of Left Ventricular Dyssynchrony on Cardiac Sympathetic Activity in Heart Failure Patients with Wide QRS Duration. *Circulation Journal*. 2012;76(2):382–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0752
61. Curcio A, Cascini GL, De Rosa S, Pasceri E, Veneziano C, Cipullo S et al. 123I-MIBG imaging predicts functional improvement and clinical outcome in patients with heart failure and CRT implantation. *International Journal of Cardiology*. 2016;207:107–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.131
62. Moreira RI, Abreu A, Portugal G, Oliveira L, Oliveira M, Rodrigues I et al. Prognostic effect and modulation of cardiac sympathetic function in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12350-018-1357-x
63. Cruz MC, Abreu A, Portugal G, Santa-Clara H, Cunha PS, Oliveira MM et al. Relationship of left ventricular global longitudinal strain with cardiac autonomic denervation as assessed by 123I-MIBG scintigraphy in patients with heart failure with reduced ejection fraction submitted to cardiac resynchronization therapy: Assessment of cardiac autonomic denervation by GLS in patients with heart failure with reduced ejection fraction submitted to CRT. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26(3):869–79. DOI: 10.1007/s12350-017-1148-9
64. Higuchi K, Toyama T, Tada H, Naito S, Ohshima S, Kurabayashi M. Usefulness of Biventricular Pacing to Improve Cardiac Symptoms, Exercise Capacity and Sympathetic Nerve Activity in Patients with Moderate to Severe Chronic Heart Failure. *Circulation Journal*. 2006;70(6):703–9. DOI: 10.1253/circj.70.703
65. Yonezawa M, Nagao M, Abe K, Matsuo Y, Baba S, Kamitani T et al. Relationship between impaired cardiac sympathetic activity and spatial dyssynchrony in patients with non-ischemic heart failure: Assessment by MIBG scintigraphy and tagged MRI. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2013;20(4):600–8. DOI: 10.1007/s12350-013-9715-1